

## NORMAL ve PREEKLAMPTİK GEBELERDE LİPİD PEROKSİDASYONU ve ANTİOKSİDAN AKTİVİTE

*Mehmet BERKÖZ<sup>1</sup>, Serap YALIN<sup>1</sup>*

### ÖZET

Serbest radikallerin oluşumu normal fizyolojik bir süreçtir ve bu serbest radikaller lipidler üzerinde lipid peroksidasyonuna yol açmaktadır. Bununla birlikte insan vücut hücreleri bir takım antioksidan savunma sistemleri geliştirmişlerdir. Lipid peroksidasyonu-antioksidan dengesi hayatın her evresinde olduğu gibi hamilelik döneminde de hem annenin hem de fetüsün fizyolojik fonksiyonlarını sürdürebilmesi için önem taşımaktadır. Hamilelik boyunca artan plasental lipoperoksidatif aktivite hem plasentaya hem de fetüse olumsuz etkiler yapmaktadır. Preeklampitik hamileliklerde ise vasküler endotel hücre disfonksiyonuna bağlı olarak lipid peroksidasyonundaki artış bu durumu çok daha dramatik bir hale getirmektedir. Bu yüzden antioksidan savunma sisteminin devreye girip girmemesi durumun seyri açısından oldukça önem taşımaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, lipid peroksidasyonundaki yükselmeye karşın antioksidan sisteminin devreye girmediği durumlarda eksojen vitamin takviyesinin gerekebileceği ve bu müdahalenin hem annenin hem de fetüsün hayatı için koruyucu olabileceği belirtilmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Lipid peroksidasyonu, antioksidan savunma sistemi, hamilelik, preeklampsi

### Lipid Peroxidation and Antioxidant Activity in Normal and Preeclamptic Pregnancies

### SUMMARY

The formation of free radicals is a normal physiological course and free radicals which act on lipids cause to lipid peroxidation. Nevertheless, all human body cells have developed a set of antioxidant defence system. During pregnancy, the balance between lipid peroxidation and antioxidant defence system is also important as all terms of the human life for resuming the basic physiological functions of both mother and her fetus. Increasing on placental lipoperoxidative activity during pregnancy could effect the placenta and fetus unfavorably. In preeclamptic pregnancies, vascular endothelial cell disfunction could rise the lipid peroxidation more dramatically. Therefore, intervening the antioxidant defence system is highly vital for the prognosis of the condition. According to the recent studies, antioxidant vitamin supplement can be required whether the antioxidant system doesn't step in against to the lipid peroxidation and this treatment could protect the life of mother and her fetus.

**Key words:** Lipid peroxidation, antioxidant defence system, pregnancy, preeclampsia

### Lipid Peroksidasyonu ve Serbest Radikal-Antioksidan Dengesi

Doğada bulunan moleküllerin çoğu son yörüngelerinde çift elektron taşımaya rağmen bazı moleküller bir ya da birkaç eksik elektron taşımakta olup böyle moleküllere serbest radikal denilmektedir. Serbest radikaller oldukça kararsız yapıdadır. Dolayısıyla elektron alışverişine ve reaksiyona girmeye oldukça meyillidirler<sup>1</sup>. Girdikleri bu reaksiyonlar sonucunda ise karşısındaki moleküllerin yapısını bozarlar. Başlıca serbest radikaller; serbest oksijen radikalleri (reaktif oksijen partikülleri), süper oksit radikali (SOR), hidrojen peroksit, hidroksil radikali ve singlet oksijendir. Bunlar dışında karboksil, peroksil, alkoksil ve sülfür radikalleri de vardır<sup>1,2</sup>.

Organizmada fagositer sistemin elemanları olan nötrofil, monosit, makrofaj ve eozinofillerin yaptıkları fagositoz sonucunda, bir takım kemoterapötiklerin ve antibiyotiklerin kullanımı, iyonize ve non-iyonize radyasyona maruz kalma, sıcak ve soğuğa maruziyet, travma, sigara kullanımı, fizyolojik yaşlanma, hava kirliliği, solventler, anestezi uygulamaları ve aromatik hidrokarbon içeren yiyeceklerin tüketilmesi sonucu serbest radikaller oluşur. Ayrıca hücre içinde

gerçekleşen küçük moleküllerin (katekolamin, flavinler) oksidasyonunda ksantin oksidaz gibi çözünebilir enzim ve proteinlerle, peroksizomlarla, mitokondrial elektron transportu, endoplazmik retikulum ve nükleer membran elektron transport sistemi ile de serbest radikaller oluşur<sup>3</sup>.

Serbest radikallerin zararlı etkilerine karşın vücutta pek çok savunma sistemi geliştirilmiştir. Geliştirilen bu sistemlere antioksidan savunma sistemleri, bu sistemde kullanılan moleküllere ise antioksidanlar denilmektedir. Antioksidanlar doğal (endojen) ve eksojen kaynaklı olabilirler. Doğal antioksidanlar, süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz gibi enzimatik antioksidanlar ile askorbik asit, urat, sistein, transferrin, laktoferrin, glutatyon,  $\alpha$ -tokoferol ve  $\beta$ -karoten gibi non-enzimatik antioksidanlardan mevcuttur. Eksojen antioksidanlar ise folik asit, NADPH oksidaz inhibitörleri ve sitokinler gibi bazı ilaçlardır. Antioksidanlar organizmada etkilerini; oksidanları tutarak (temizleme), bir hidrojen atarak ve pasifize ederek (baskılama) veya serbest radikallerin oluşturdukları hasarı onararak gösterirler<sup>4</sup>.

Fizyolojik koşullarda serbest radikal oluşumu

<sup>1</sup>Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, MERSİN, TÜRKİYE

ile antioksidan savunma sistemi bir denge halindedir. Bu dengenin serbest radikal tarafına kaymasıyla hücre organelleri ve membrandaki lipid ve protein yapısı bozulur, hücre içi enzimler inaktifleşir, DNA hasarı oluşur, mitokondrilerdeki aerobik solunum bozulur, litik enzimler aktive olur, hücreden K<sup>+</sup> kaybı artar, damar geçirgenliği bozulur, ekstraselüler kollajen doku componentleri yıkılır, trombosit agregasyonu ve dokulara fagositlerin göçü artar. Organizmadaki tüm bu fonksiyonel ve yapısal değişikliklere oksidatif stres denilir. Oksidatif stresin kanser ve ateroskleroz başta olmak üzere pek çok hastalığa yol açmasının yanında pek çok hastalık ve fizyolojik durum da oksidatif strese yol açabilir. Hipertansiyon, diabetes mellitus ve osteoporoz gibi patolojilerde oksidatif stresin arttığı rapor edilmiştir. Ayrıca son zamanlarda hamilelik gibi fizyolojik durumlarda da oksidatif stresin arttığı bildirilmiştir. Hamileliğin özellikle meme, uterus ve over kanserlerine karşı koruyucu özelliğinin bilinmesinin yanında bir takım hormonal değişiklikler ile oksidatif strese yol açabileceği de düşünülmektedir<sup>5</sup>.

#### Hamilelik Süreci

Hamilelik, embriyo veya fetusun anne vücudunda gelişim sürecidir. Erkek üreme hücresi spermatozoonun dışı üreme hücresi oosit ile birleşerek zigot adı verilen yeni bir canlı oluşturmasıyla başlayan hamilelik süreci yaklaşık 40 hafta sürer. Gebelik her biri yaklaşık 13 hafta süren üç trimestirden oluşmaktadır. İlk trimestirde ektoderm, endoderm ve mezodermden organlar gelişir (organogenez). İkinci trimestirde hızlı bir fetal gelişim gözlenir, üçüncü trimestirde ise fetusun organlarının gelişimi sonlanır ve fetus 2500-3000 gr ağırlığına ve 40-50 cm boyuna ulaşmış olur<sup>6</sup>.

#### Hamilelikte Lipid Peroksidasyonu

Normal hücre ve dokularda düşük seviyede oluşan lipid peroksidasyonunun hamilelik sürecinde artmış olduğu görülmüştür. Bunun sebebinin plasental dokudaki lipoperoksidatif aktiviteye, total serum lipid ve lipoproteinlerdeki artışa ve uterus ve içeriğinin kütleli olarak artışı sonucunda meydana gelen oksijen ihtiyacındaki artışa bağlı olduğu düşünülmektedir<sup>7,8</sup>.

Genelde lipid peroksidasyonunun fetal doku gibi genç hücrelerde ve kanser hücreleri gibi sürekli mitozu uğrayan hücrelerde daha az, fakat matür hücrelerde daha kuvvetli olduğu bilinmektedir<sup>4,7,8</sup>. Dolayısıyla hamilelikte lipid peroksidasyonunun esas kaynağının fetal doku olmayıp plasenta olduğu anlaşılmaktadır<sup>8</sup>. Yapılan bazı çalışmalarda özellikle hamileliğin erken dönemlerinde plasental dokunun lipid peroksidasyonundaki artışın hamileliğin ileriki dönemlerindeki artışa göre daha az olduğu rapor edilmiştir<sup>7,8</sup>. Fakat bazı araştırmacılara göre de plasental lipid peroksidasyonunun en fazla artışı ilk trimestirde gösterdiği, ikinci trimestirde yavaşça

azaldığı ve üçüncü trimestirde ise tamamen azalarak doğumla birlikte minimal seviyeye düştüğü saptanmıştır. Plasental dokudaki lipid peroksidasyonunun erken yada geç dönemde oluşmasına dair ikilemlerin sebebi, plasental maternal dolaşıma geçen serbest radikallerin yeterli kadar detoksifikasyona uğrayıp uğramamasından kaynaklanmaktadır<sup>9,10</sup>. Diğer bir deyişle plasental dokudaki serbest radikallerin miktarı bir anlamda maternal dokuların detoksifikasyon aktivitesine bağlıdır<sup>4,6,7,9,10</sup>.

Hamilelik ile birlikte artan plasental lipid peroksidasyonunun bir göstergesi de yaşlılık pigmenti olan lipofuksin miktarının özellikle hamileliğin son döneminde plasentalda artmasıdır<sup>10</sup>.

Kan lipidlerindeki peroksit düzeylerindeki artışın en önemli sebebi dokulardaki lipid peroksidasyonudur<sup>4,7,8</sup>. Peroksidasyona uğrayan lipidler, serbest yada lipoproteine bağlı olarak bulunabilir. Lipoprotein fonksiyonları içinde LDL (düşük dansiteli lipoprotein) oksidasyona karşı oldukça hassastır<sup>7,8</sup>. Bu yüzden yarı ömürleri bir dakikadan bile azdır<sup>9</sup>. Lipoproteinlerin peroksidasyonu sonucunda lipid peroksitler meydana gelir<sup>7-9</sup>. Normal hamilelik sürecinde total lipid miktarındaki artışa bağlı olarak lipid peroksidasyon ürünlerinde de artış meydana gelir<sup>9,11</sup>. Normal gebeliklerde total serum lipidlerinin artışı MDA seviyesini arttırır<sup>9,12</sup>. Bu artış lipid peroksit/ total lipid oranından bağımsızdır. Yapılan bazı çalışmalarda normal gebeliklerde lipid peroksidasyon ürünlerinin total lipide oranının sabit olduğu gösterilmiştir<sup>9,11</sup>.

#### Preeklampside Lipid Peroksidasyonu

Preeklampsi, gebeliğin 20. haftasından sonra ortaya çıkan ve idrarda protein atımı ve/veya ödem ile birlikte görülen hipertansiyondur. Klinikte bu duruma gebelik toksemisi de denilmekte olup etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır<sup>9,11</sup>. Ancak preeklampsili bayanlarda lipid peroksidasyonunun daha fazla arttığı gözlenmiştir<sup>11</sup>. Lipid peroksidasyonunun önemli göstergelerinden biri olan konjuge dienin hamileliğin terminal döneminde normalin iki katına çıktığı, preeklampsili bayanlarda ise bu artışın % 40-50 daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Preeklampsili bayanlarda bu fazladan artış, vasküler endotelial hücre fonksiyon kaybı, vazopressörlere karşı verilen reaksiyonda artma ve damarlardaki aşırı konstriksiyona bağlı olarak kardiyovasküler komplikasyonların gelişmesine sebep olur. Buna ek olarak vasküler endotel hücre disfonksiyonunun da kontrolsüz lipid peroksidasyona yol açtığı saptanmıştır<sup>11,13</sup>.

Preeklampside desidual lökositler ile sitotrofoblast hücreler arasındaki etkileşim bozuklukları, spiral arterlerin endovasküler sitotrofoblast hücreleri tarafından yüzeysel invazyonuna ve artmış desidual sitokinlerin,

proteolitik enzimlerin ve serbest radikallerin sebep olduğu endotelial hücre disfonksiyonuna yol açarlar<sup>14</sup>.

Preeklampsili bayanlarda artan lipid peroksidasyonu sonucunda prostasiklin (PGI<sub>2</sub>) sentezi azalır, endotel hücre harabiyeti ve trombosit membranında tahribat meydana gelir<sup>15</sup>. Vazodilatatör özellik gösteren prostasiklin ve nitrik oksit (NO) dominansı ile maternal damarların biyokimyasal adaptasyonu gerçekleşir<sup>16</sup>. Preeklampside tromboksan A<sub>2</sub>(TxA<sub>2</sub>)/PGI<sub>2</sub> oranı oldukça önem taşımakta olup bu oran periferik venöz kanda, maternal idrarda, fetal idrarda, amniyon sıvısında ve plasentada artar<sup>17</sup>. Preeklampside yetersiz sekonder trofoblastik invazyon nedeniyle desidual lenfoid dokudan serbest radikallerin ve lipid peroksidazların üretimi artar. Lipid peroksidaz siklooksijenazı aktive ederek PGI<sub>2</sub> sentezini bozar. Böylece endotel kaynaklı PGI<sub>2</sub> ile trombosit kaynaklı tromboksan dengesi PGI<sub>2</sub> aleyhine bozulur. Serbest radikaller vazokonstriktör olan endotelinleri artırır. Böylece intervillöz sahada perfüzyon bozulur<sup>18</sup>.

Normal gebelikte plasental dokuda bulunan glutatyon peroksidaz, prostaglandin H<sub>2</sub>'yi (PGH<sub>2</sub>) inhibe eder. Plasentadaki glutatyon peroksidaz eksikliğinde lipid peroksidasyonu ve TxA<sub>2</sub> düzeyleri artmakta ve artan lipid peroksidasyonu da PGH<sub>2</sub> sentaz üretiminin indüklemektedir<sup>19</sup>. PGH<sub>2</sub> sentaz peroksidasyon sonucu oluşan oksijen radikallerini artırır ve plasentadaki poliansatüre yağ asitleriyle oluşan bu oksijen radikalleriyle birleşerek lipid peroksidasyonunu stimüle eder. PGH<sub>2</sub> sentazın bir diğer görevi de TxA<sub>2</sub>'yi indükleyip lipid peroksidasyonunu stimüle etmektedir<sup>20</sup>.

Bunların sonucunda da tromboksan üretimi artar. Prostasiklin sentezini azaltan etkenlerden biri de

lipid peroksitlerin tromboksan sentez şantını etkilemeden siklooksijenaz ve prostasiklin sentezini inhibe ederek prostasiklin oluşumunu engellemektir. Prostasiklin seviyesinde azalmaya bağlı olarak da organizmada trombosit agregasyonunda ve periferik vasküler dirençte artış meydana gelir<sup>21-23</sup>.

Biyokimyasal olarak bakıldığında preeklampside plasental dokunun trigliserit içeriğinin artmasına bağlı olarak plasentanın intrinsik lipooksijenaz aktivitesi ve araşidonik asit peroksidasyon ürünleri artar. Bunların sonucu olarak da preeklampsinin komplikasyonları şiddetlenebilir. Yani preeklampsinin meydana getirdiği biyolojik süreç, preeklampsinin prognozunu ağırlaştırmaktadır<sup>8,11</sup>.

Preeklampsisi sonucunda lipid peroksidasyonundaki şiddetli artış hücre membranına zarar verir<sup>23,24</sup>. Lipid peroksidasyonunun fazla olması durumunda böbrek endotel hücrelerinde oluşan hasar sonucunda aşırı proteinüri meydana gelebilmektedir (23,24). Normal plasental doku ile artan oksidatif strese maruz kalmış preeklampsili plasenta arasında bir takım tutarlı değişiklikler saptanmıştır<sup>14,25-30</sup>. Bu değişikliklerden bazıları ve gözlemlendikleri plasental doku kısımları Tablo 1'de özetlenmiştir.

### Hamilelikte Antioksidan Savunma Mekanizması

Normal koşullarda oluşan lipid peroksidasyonunda devreye giren antioksidan sistem, hamilelikte de aynı şekilde rol almaktadır<sup>24</sup>. Yapılan çoğu çalışmada serum antioksidan aktivitesinin lipid peroksidasyonundaki artış oranında arttığı tespit edilmiştir. Hamilelikte antioksidan düzeyinin, hamileliğin ilk trimestirinde yaklaşık % 50, son trimestirinde ise % 80-90 oranında arttığı ve gestasyonel periodun sona ermesiyle birlikte tekrar

**Tablo 1:** Oksidatif hasarlı preeklampsili plasentada görülen bazı değişiklikler<sup>14,25-30</sup>

Plasental dokunun kısımları	Belirteç/ Aktivite
Plasental homojenat, mitokondrial ve sitozolik fraksiyonlar	Total SOD aktivitesinde düşüş
Koryonik ve bazal tabakalar dışındaki plasental kotiledonlar	Cu,Zn-SOD aktivitesinde ve mRNA ekspresyonunda düşüş
Plasental doku homojenati	Glutatyon peroksidaz aktivitesinde düşüş
İnvazif sitotrofoblast	Ksantin oksidaz holoenziminin immünohistokimyasal lekelenmesinde artış
Plasental yatak kazıntısı (sitotrofoblastlar dahil)	Ksantin oksidaz holoenziminin ve spesifik oksidaz izoformlarının aktivitesinde azalma
Düz kas ve villus stromayla çevrilmiş villus vasküler endoteli	Nitrotirozinin immünolekelenmesinde artış
Plasental doku homojenati, desidua bazalis	Lipid peroksid konsantrasyonunda artış
Trofoblast hücreleri ve villus dokusu	Lipid peroksid üretiminde ve salınımında artış
Plasental doku parçaları	8-izoprostan üretiminde artış
Plasental homojenat, mitokondrial ve sitozolik fraksiyonlar;	MDA düzeyinde artış
Sinsitotrofoblast plazma membranı	Membran akışkanlığında artış
Sinsitotrofoblast plazma membranı	Peroksidasyonlara karşı membran duyarlılığında artış
Sinsitotrofoblast plazma membranı	Peroksidasyona uğrayabilen materyallerin toplam değerinin üst sınırında artış
Plasental doku homojenati	Lipid taşıyan makrofajların varlığı (foam hücreleri)
Desidual arterioller	Elastaz aktivitesi olan nötrofillerin artışı (nötrofil aktivasyonundaki artışın işareti)
Plasental yatağın desiduası	

düşüşe geçtiği görülmüştür. Antioksidan düzeyindeki artış preeklampsili bayanlarda daha yavaştır ve her dönem için normal hamile bayanların antioksidan seviyelerinden daha düşüktür<sup>24,31</sup>.

Demirin okside halde bulunmasını sağlayan seruloplazmin de vücudun önemli bir antioksidan sistem komponenti olup özellikle hamileliğin üçüncü trimestirinde artış gösterir<sup>19,25</sup>. Glutasyon peroksidazın (GPx) kofaktörü olan selenyuma hamilelik ve laktasyonda ihtiyaç artar. Çoğu vücut sıvısında selenyum düzeyi hamileliğin ilerlemesiyle düşüşe geçer. Bunun için hamilelikte selenyumlu besinlerin alınması önem taşımaktadır. Azalan selenyum düzeyine bağlı olarak plazma glutasyon peroksidaz düzeyi özellikle hamileliğin ikinci trimestirinin ortalarından itibaren düşüşe geçer<sup>27</sup>.

Eritrositlerin yaşam süreleri 120 gün olduğundan eritrosit içi GPx düzeyi üçüncü trimestirin ortalarından itibaren düşüşe geçer. GPx aktivitesindeki azalma plazmada hızlı, eritrositlerde yavaştır. Fakat bazı araştırmacılar ise hamilelikte eritrosit GPx düzeyinin değişmeden kaldığını bildirmişlerdir<sup>25,27</sup>.

Oksidatif strese karşı non-spesifik tampon vazifesi gören plazma tipleri, hamilelik döneminde plazma hacminin artışına bağlı olarak azalabilir<sup>19</sup>. Eritrosit lizat tipleri ise hamilelikle birlikte artışa geçer. GSH (glutasyon) en önemli eritrosit lizat tipli olup oksidatif strese karşı spesifik bir tampon vazifesi görür. Ancak preeklampsili bayanlarda eritrosit lizat tipli düzeyi azalır<sup>19,25</sup>. Eritrosit glutasyon düzeyi ilk iki trimestirde değişme göstermeyip hamileliğin son zamanlarında artışa geçer<sup>25,27</sup>. Glutasyon düzeyindeki değişme GPx'dan bağımsızdır<sup>19,25,27</sup>.

Bir başka antioksidan sistem elemanı olan süperoksit dismutazın (SOD) normal hamilelikte arttığı gözlenmiştir. Serum SOD düzeyindeki artış hamileliğin ilk aylarından itibaren başlar<sup>25</sup>. SOD'nin özellikle gestasyonun ilk dönemlerinde lipid peroksidasyonuna karşı embrioyu koruma fonksiyonu vardır<sup>12,13,25</sup>. Preeklampsili bayanlarda, serum SOD seviyesi, normal hamile bayanlara nazaran daha düşüktür<sup>25</sup>. Plasental homojenizatta ise SOD seviyesi hamileliğin ilk dönemlerinde düşükken, hamileliğin ilerlemesiyle birlikte 2-3 kat artabilmektedir<sup>12,25</sup>. Plasental SOD düzeyinin gestasyonel dönemde değişiklik göstermesinin nedeni plasental oksijen ihtiyacının hamilelik süresince değişmesinden kaynaklanmaktadır<sup>25</sup>. Plasental patolojilerde ise plasental SOD düzeyi normal hamilelere göre düşüktür<sup>12,13,25</sup>.

Gerek lipofilik gerekse hidrofilik vitaminler de hamilelik döneminde önemli ölçüde antioksidan özellik gösterirler. Özellikle A, C ve E vitaminleri hamilelik sürecinde lipid peroksidasyonunu azaltıcı etki gösterirler<sup>32</sup>.

Hidrofilik yapıda olan Vitamin C, doku kollajeni, demir emilimi ve folik asit metabolizması

için oldukça önem taşımaktadır<sup>32-34</sup>. Maternal C vitamin konsantrasyonu 40. haftada yarıya düşer, göbek kordonundaki konsantrasyon ise anneye göre % 50 daha fazladır<sup>32,33</sup>. Vitamin C eksikliği mental retardasyona ve konjenital anomalilere yol açabildiği gibi preeklampsinin de gelişmesine neden olabilir. Reaktif oksijen radikalleri kollajenolitik enzimleri aktive ederek fetal membrandaki lipidleri peroksidasyona uğratar ve fetusa zarar verir. Özellikle ikinci trimestirde düşük C vitamini düzeyi mental retardasyona yol açabilir. Yapılan çalışmalar sonucunda prenatal dönemdeki hamilelere C vitamini takviyesi, postnatal dönemde hem annedeki hem de bebekteki oksidatif stresi önlemektedir<sup>32-34</sup>.

Lipofilik yapıda olan vitamin A ve karotenin serum düzeyleri doğuma doğru gittikçe azalır<sup>32</sup>. Vitamin A, plasentayı basit difüzyonla geçer<sup>35</sup>. Fetustaki A vitamininin seviyesi maternal konsantrasyondan fazladır<sup>32,35</sup>.

Bir diğer lipofilik yapıda olan antioksidan vitamin ise E vitaminidir. E vitamini serbest radikal tutucu olarak hücre membranının lipid tabakasını peroksidasyona karşı korur<sup>32,34,36</sup>. Serum E vitamininin düzeyi gebeliğin ilerlemesiyle birlikte artarak doğumdan önce maksimum düzeye çıkar. Ancak gestasyonun son dönemlerinde serum E vitaminindeki artış diğer dönemlere göre daha yavaştır. Doğumdan sonra maternal vitamin E düzeyi normal düzeye geriler<sup>32,34</sup>. Kordon kanındaki  $\alpha$ -tokoferol düzeyi maternal düzeyin üçte biri kadardır<sup>32</sup>. Vitamin E reaktif oksijen türlerinin membran bozucu etkisini yok ederek kollajen sentezini uyarır ve kollajen bütünlüğünü korur<sup>32,36</sup>. Preeklampside serum E vitamini ve retinol seviyelerindeki artış, tıpkı diğer antioksidanlarda olduğu gibi daha azdır. Ayrıca preeklampsili bayanlarda dışarıdan E vitamini takviyesinin, preeklampsinin komplikasyonlarını azalttığı, yapılan çalışmalarda gösterilmiştir<sup>32,34</sup>.

Preeklampsili veya hamilelik öncesinde de hipertansif olan bayanlarda lipid peroksidasyonu artarken, antioksidan aktiviteleri azalır. Bunların bileşkesi olarak da oksidatif stres gelişir ve embriyo veya fetus bu durumdan olumsuz etkilenebilir<sup>5,6</sup>. Bu nedenle hamilelik süresince belli dönemlerde lipid peroksidasyon ve antioksidan seviyelerinin araştırılması, gerektiğinde hipertansiyonun ve preeklampsinin komplikasyonlarını azaltmak için E vitamini takviyesinin yapılması ve bol miktarda antioksidan içeren besinlerin tüketilmesi araştırmacılar tarafından tavsiye edilmektedir<sup>5,6,37</sup>.

## KAYNAKLAR

1. Yalin S, Sahin NO, Comelekoglu U, Yalin E, Bagis S, Hatungil R, Dincer Kaya N. Chronic cadmium exposure affects the antioxidant defense system in heart of ovariectomized rats. Journal of the Bulgarian Pharmaceutical Scientific Society 2005;1:114-7.
2. Hatungil R, Yalin S, Comelekoglu U, Bagis S, Sahin

- NO, Arslan H, Eroglu P, Berkoz M. Cadmium induced changes in lipid peroxidation and antioxidant status in brain of ovariectomized rats. *Asian J Chem* 2006;18:1467-73.
3. Jacob RA, Burr BJ. Oxidative damage and defence. *Am J Clin Nutr* 1996;63:985-90.
  4. Little RE, Gladen BC. Levels of lipid peroxides in uncomplicated pregnancy: a review of the literature. *Reprod Toxicol* 1999;13:347-52.
  5. Verit FF, Erel O, Sav M, et al. Oxidative stress is associated with clinical severity of nausea and vomiting of pregnancy. *Am J Perinat* 2007;24:545-8
  6. Eiben B, Glaubitz R. First-trimester screening: an overview. *J Histochem Cytochem* 2005; 53:281-3.
  7. Myatt L, Cui XL. Oxidative stress in the placenta. *Histochem Cell Biol* 2004;122:369-82.
  8. Wang J, Mimuro S, Lahoud R, Trudinger B, Wang XL. Elevated levels of lipoprotein(a) in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:146-9.
  9. Poranen AK, Ekblad U, Uotila P, et al. Lipid peroxidation and antioxidants in normal and preeclamptic pregnancies. *Placenta* 1996;17:401-5.
  10. Pentieva K, Ivanova L, Petrova S, Ovcharova D, Vatrlova K, Angelova K. Changes in the level of lipid peroxidation in healthy pregnant women. *Akush Ginekolog* 1995;34:19-21.
  11. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental tissue levels of nonesterified polyunsaturated fatty acids in normal and preeclamptic pregnancies. *Hypertens Pregnancy* 2005;24:235-45.
  12. Walsh SW, Wang Y. Secretion of lipid peroxides by the human placenta. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1462-6.
  13. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of preeclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999;222:222-35.
  14. Poston L, Raijmakers MTM. Trophoblast oxidative stress, antioxidants and pregnancy outcome. *Placenta* 2004;25:72-8.
  15. Weinstein L. Syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count: a severe consequence of hypertension in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1982;142:159-67.
  16. Seligman SP, Buyon JP, Clancy RM, Young BK, Abramson SB. The role of nitric oxide in the pathogenesis of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:944-8.
  17. Walsh SW, Wang Y. Trophoblast and placental villous core production of lipid peroxides, thromboxane, and prostacyclin in preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1888-93.
  18. Walsh SW. Eicosanoids in preeclampsia. *Prostag Leukotr Ess* 2004;70:223-32.
  19. Walsh SW, Wang Y. Deficient glutathione peroxidase activity in preeclampsia is associated with increased placental production of thromboxane and lipid peroxides. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1456-61.
  20. Wang Y, Walsh SW, Guo J, Zhang J. The imbalance between thromboxane and prostacyclin in preeclampsia is associated with an imbalance between lipid peroxides and vitamin E in maternal blood. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1695-700.
  21. Walsh SW, Wang Y, Jesse R. Peroxide induces vasoconstriction in the human placenta by stimulating thromboxane. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:1007-12.
  22. Wang Y, Walsh SW, Kay HH. Placental lipid peroxides and thromboxane are increased and prostacyclin is decreased in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:946-9.
  23. Biri A, Kavutcu M, Bozkurt N, et al. Investigation of free radical scavenging enzyme activities and lipid peroxidation in human placental tissues with miscarriage. *J Soc Gynecol Invest* 2006;13:384-8.
  24. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1701-4.
  25. Wang YP, Walsh SW. Antioxidant activities and mRNA expression of superoxide dismutase, catalase, and glutathione peroxidase in normal and preeclamptic placentas. *J Soc Gynecol Invest* 1996;3:179-84.
  26. Watson AL, Palmer ME, Jauniaux E, et al. Variations in expression of copper/zinc superoxide dismutase in villous trophoblast of the human placenta with gestational age. *Placenta* 1997;18:295-9.
  27. Mihailovic M, Cvetkovic M, Ljubic A, et al. Selenium and malondialdehyde content and glutathione peroxidase activity in maternal and umbilical cord blood and amniotic fluid. *Biol Trace Elem Res* 2000;73:47-54.
  28. Frenzo JL, Therond P, Bird T, et al. Overexpression of copper zinc superoxide dismutase impairs human trophoblast cell fusion and differentiation. *Endocrinology* 2001;142:3638-48.
  29. Zusterzeel PLM, Rutten H, Roelofs HMJ, et al. Protein carbonyls in decidua and placenta of pre-eclamptic women as markers for oxidative stress. *Placenta* 2001;22:213-9.
  30. Frenzo JL, Therond P, Guibourdenche J, et al. Modulation of copper zinc superoxide dismutase expression and activity with in vitro differentiation of human villous cytotrophoblasts. *Placenta* 2000;21:773-81.
  31. Mutlu-Turkoglu U, Ademoglu E, Ibrahimoglu L, Aykac-Toker G, Uysal M. Imbalance between lipid peroxidation and antioxidant status in preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest* 1998;46:37-40.
  32. Stahl W, Sies H. Antioxidant defense: vitamins E and C and carotenoids. *Diabetes* 1997;46:14-8.
  33. Ahn YM, Kim YJ, Park H, et al. Prenatal vitamin C status is associated with placental apoptosis in normal-term human pregnancies. *Placenta* 2007;28:31-8.
  34. Chappell LC, Seed PT, Kelly FJ, et al. Vitamin C and E supplementation in women at risk of preeclampsia is associated with changes in indices of oxidative stress and placental function. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:777-84.
  35. Cueto SM, Romney AD, Wang YP, et al. Beta-carotene attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *J Soc Gynecol Invest* 1997;4:64-71.
  36. Holles SM, Wang YP, Romney A, et al. Vitamin E attenuates peroxide-induced vasoconstriction in the human placenta. *Hypertens Pregnancy* 1997;16:389-401.
  37. Mikhail MS, Anyaegbunam A, Garfinkel D, Palan PR, Basu J, Romney SL. Preeclampsia and antioxidant nutrients: Decreased plasma levels of reduced ascorbic acid, alpha-tocopherol, and beta-carotene in women with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1994;171:150-7.

**YAZIŖMA ADRESİ**

*Mehmet BERKÖZ*

*Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Biyokimya*

*Anabilim Dalı, MERSİN*

**Telefon** : 324 341 28 15

**Faks** : 0 324 341 30 22

**E-Posta** : *mehmet\_berkoz@yahoo.com*

**GeliŖ Tarihi** : 01.08.2008

**Kabul Tarihi** : 25.09.2008